UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1963 N° 101

Contribution à l'Étude

des Tuberculoses Pulmonaires à Bacilles initialement résistants à la Streptomycine au P. A. S. et à l'Isoniazide

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Présentée et soutenue publiquement en Décembre 1963

PAR

LOUIS CAMPAN

Ancien Externe des Hôpitaux

Membres du Jury

MM.	L. MOREL	Président
	P DARDENNE	
	J. LAPORTE	Assesseurs
	A. DELAUDE	
	Y. LE TALLEC	Suppléant

IMPRIMERIE SOUBIRON

9, Rue de la Poste

TOULOUSE

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE DE MEDECINE & DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN : Monsieur LAZORTHES
1er Assesseur : M. BLANC
2ème Assesseur : M. SOREL

DOYENS HONORAIRES : Messieurs GORSE, CALVET, LEFEBVRE, BRUSTIER.

PROFESSEURS HONORAIRES : Messieurs RIBAUT, VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BOUNHOURE.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. MERIEL
Clinique médicale	GADRAT
Clinique chirurgicale et gynécologique	FABRE Pierre
Clinique chirurgicale et du cancer	GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BAZEX
Clinique des maladies de la tuberculose et path? interne	MOREL
Clinique des maladies des voies urinaires	LHEZ
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL
Clinique médicale de la 1ère Enfance	BARDIER
Clinique neurologique et psychiatrique	GERAUD
Clinique obstétricale	GUILHEM Paul
Clinique odonto-stomatologique	CADENAT
Clinique ophtalmologique	CALMETTES
Clinique ORL et chirurgie maxillo-faciale	CALVET
Clinique rhumatologique	RUFFIE René
Clinique traumatologique des membres	RIEUNAU
Accouchement et obstétricie sociale	PONTONNIER
Anatomie	LAZORTHES
Anatomie appliquée	POULHES
Anatomie Pathologique	FABRE Jacques
Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale	ANDRIEU
Chimie biologique	VALDIGUIE
Electro-radiologie	MARQUES
Embryologie générale	BROUSSY Jean
Histologie	BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DARNAUD
Médecine légale et médecine du travail	PLANQUES
Médecine sociale	N
Parasitologie	BOUISSET
Pathologie chirurgicale	DAMBRIN
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL
Physico-chimie	AUVERGNAT
Physiologie	LAPORTE Yves
Physiologie appliquée et pharmacologie	BAISSET

Physique biologique et médicale	BUGNARD
Propédeutique médicale	LAPORTE Jacques
Thérapeutique	DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée	COULOUMA
Bactériologie	Mme ENJALBERT
Biochimie médicale	DOUSTE-BLAZY
Médecine Générale	MONNIER
Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX
Pathologie médicale	BOULARD
Pathologie chirurgicale	LAGROT

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Histologie et Embryologie	PLANEL
Ophtalmologie	DEODATI
Parasitologie	RUFFIE Jacques
Physiologie	MONTASTRUC
Physique médicale	BRU

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie	BASTIDE
Anatomie Pathologique	BOUISSOU
Anesthésiologie	LARENG
Carcinologie	ESTRADE
Chirurgie générale	GEDEON
Electroradiologie	PONS
Hématologie	DUCOS
Histologie et embryologie	GUILHEM André
Pathologie expérimentale	GLEIZES
Physiologie	BESSOU
Physique médicale	COMMANAY
Pneumo-phtisiologie	MIGUERES

AGREGES

Médecine générale	RIBAUT
d°	CALAZEL
d°	RASCOL
d°	LE TALLEC
d°	RIBET
Chirurgie générale	ENJALBERT
d°	FICAT
d°	PASQUIE
d°	SOUQUET
d°	SARRAZIN
d°	GAUBERT
Dermatologie et syphiligraphie	DUPRE
Hydrologie	DENARD
Médecine légale	GREZES-RUEFF
Neurochirurgie	ESPAGNO Jacques
Neurologie et psychiatrie	GAYRAL
Obstétrique	ESPAGNO Guy
Ophtalmologie	BEC
Pneumo-phtisiologie	DELAUDE

AGREGES LIBRES

Anatomie	THOMAS
Pathologie chirurgicale	DIEULAFE

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique, toxicologie et hygiène industrielle	BOURBON
Chimie pharmaceutique	BLANC
Matière médicale	VINCENT
Pharmacie chimique et pharmacodynamie	CAUJOLLE
Pharmacie galénique	STANISLAS
Zoologie	ROUX

PROFESSEUFS A TITRE PERSONNEL

Botanique	ROQUES
Pharmacie	COUTURIER
Sciences Naturelles	Mme CAUJOLLE

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Microbiologie	BREUILLAUD
Sciences Physiques	PITET

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Toxicologie	BROUSSY Georges

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal	ROCHE
Secrétaire	BERRUT

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats. (Délibération en date du 12 Mai 1891).

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1963 N° 101

Contribution à l'Étude

des Tuberculoses Pulmonaires à Bacilles initialement résistants à la Streptomycine au P. A. S. et à l'Isoniazide

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Présentée et soutenue publiquement en Décembre 1963

PAR

LOUIS CAMPAN

Ancien Externe des Hôpitaux

Membres du Jury

MM.	L. MOREL	Président
	P DARDENNE	
	J. LAPORTE	Assesseurs
	A. DELAUDE	
	Y. LE TALLEC	Suppléant

IMPRIMERIE SOUBIRON

9, Rue de la Poste

TOULOUSE

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Contribution à l'Étude

des Tuberculoses Pulmonaires à Bacilles initialement résistants à la Streptomycine au P. A. S. et à l'Isoniazide

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547605_0109

A MON PERE

Exemple de rigueur pour lui-même, d'indulgence pour les autres.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A Monsieur le Doyen G. LAZORTHES

Professeur d Anatomie

Membre correspondant de l Accadémie Nationale de Médecine

Neuro Chirurgien des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d Honneur

A qui va notre particulière gratitude

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur Louis MOREL

Professeur de pathologie interne et de clinique
des maladies de la Tuberculose

Chevalier de la Légion d'Honneur

En nous accueillant dans votre service vous nous avez fait bénéficier avec bonté de votre grande expérience et vous nous avez permis de préparer notre future spécialité dans d'exceptionnelles conditions.

Vous avez accepté de présider à l'élaboration et à la soutenance de cette thèse,

Veuillez trouver ici l'hommage de notre respectueux attachement.

A NOTRE JURY DE THESE :

Monsieur le Professeur DARDENNE
Professeur de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux

Votre enseignement et votre personnalité nous ont profondément marqué,

Nous vous remercions de la particulière bonté que vous nous avez témoignée.

Nous vous remercions aussi d'avoir bien voulu siéger à notre jury de thèse.

Monsieur le Professeur LAPORTE
Professeur de Propédeutique Médicale

Vous avez bien voulu à notre demande être membre de ce jury.

Nous vous exprimons toute notre gratitude.

Monsieur le Professeur DELAUDE
Professeur agrégé de médecine générale
Médecin des Hôpitaux

En nous suggérant ce travail, en nous aidant à le réaliser vous nous avez appris à être rigoureux, clair et complet. Maître ferme et souriant, notre travail avec vous a été particulièrement enrichissant.

Monsieur le Professeur LE TALLEC
Professeur agrégé de Médecine Générale

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre thèse.

A Monsieur le Docteur M. GIRARD

Ex. Chef de Clinique à la Faculté

Précieux conseiller, vous nous avez familiarisé avec les disciplines de la pneumophtisiologie, tout en nous apprenant à rester généraliste.

La sollicitude que vous nous avez témoignée pendant deux ans, fait que nous vous devons beaucoup.

Trouvez ici l'hommage de notre attachement et de notre respectueuse affection.

A Monsieur le Docteur DIRAT

Chef de Clinique à la Faculté

En témoignage de notre profonde reconnaissance pour votre enseignement.

A nos Maîtres de la Faculté

PLAN

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE

I - PROBLEMES BIOLOGIQUES ET BACTERIOLOGIQUES CONCERNANT LES BACILLES RESISTANTS

- Origine
- Facteurs cliniques d'apparition des bacilles résistants
- Caractères particuliers des bacilles résistants
  - Modifications morphologiques et culturales
  - Modifications métaboliques et enzymatiques
  - Atténuation de la virulence
- Problème pratique posé par les mycobactéries atypiques
  - Classification des mycobactéries
  - Moyens d'identification des mycobactéries atypiques

II - TECHNIQUE DES TEST DE RESISTANCE

- Le milieu de culture
- Incorporation des antibiotiques
- Ensemencement
- Lecture et interprétation des résultats

III - REMARQUES SUR LA TECHNIQUE

DEUXIEME PARTIE

I - OBSERVATIONS

II - EXPOSE DE NOS RESULTATS, ETUDE CRITIQUE ET COMPARAISON AVEC LES RESULTATS TROUVES PAR D'AUTRES AUTEURS

- Résultats personnels
- Pourcentages des Résistances primaires globalement et séparément à l'I.N.H. la Streptomycine - le P.A.S.

III - LE DEGRE DE RESISTANCE

IV - EVOLUTION DES RESISTANCES PRIMAIRES

V - ETUDE DU TYPE, DE LA GRAVITE DES TUBERCULOSES A BACILLES INITIALEMENT RESISTANTS

VI - LA CONTAMINATION

VII - ECLAIRCISSEMENTS SUR LA PHTISIOGENESE

VIII- EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

C O N C L U S I O N

B I B L I O G R A P H I E.

INTRODUCTION

Connu pour d'autres germes, le phénomène d'adaptation aux antibiotiques a été suspecté et mis en évidence dès l'apparition de substances efficaces sur le bacille de Koch.

YOUMANS et coll. constatèrent en 1946 l'existence de bacilles streptomycino-résistants.

FELDMAN, DELAUDE, KARLSON, ont étudié en 1949 la sensibilité des bacilles au P.A.S. et isolé des bacilles résistants au P.A.S. seul, ainsi que des bacilles résistants simultanément au P.A.S. et à la Streptomycine.

Enfin, dès l'apparition de l'I.N.H. un très grand nombre d'auteurs ont étudié les bacilles isoniazido-résistants.

L'isolement de bacilles résistants aux antibiotiques pose de graves problèmes : un problème thérapeutique pour le malade porteur de ces germes, et un problème épidémiologique car l'existence de tuberculoses à bacilles résistants d'emblée est maintenant bien connue. Ce phénomène est devenu l'un des plus importants en tuberculose. Une large place lui a été faite dans les congrès nationaux et internationaux. A la demande des professeurs MOREL et DELAUDE nous apportons notre contribution à l'étude des tuberculoses pulmonaires à bacilles initialement résistants. Pour cela, nous avons étudié 327 malades bacillifères, qui n'avaient jamais reçu d'antibiotiques antituberculeux et dont les souches ont été testées avant tout traitement.

PREMIERE PARTIE

PROBLEMES BIOLOGIQUES ET BACTERIOLOGIQUES CONCERNANT LES BACILLES RESISTANTS

O R I G I N E

Problème très discuté qui ravive la querelle classique : l'adaptation est-elle progressive chez les individus exposés aux mêmes difficultés, comme le pensait LAMARCK, ou au-contraire correspond-elle à un processus de sélection naturelle entre individus adaptés spontanément et individus mal défendus, comme le pensait DARWIN ?

La mutation - Il est courant pour les biologistes de constater que sur une population de plusieurs millions d'individus, quelques-uns perdent ou acquièrent certains caractères. Des descendants naissent qui ne sont plus identiques à la majorité des ascendants. En ce qui nous concerne, COLETSOS chiffre un phénomène démontré depuis plus longtemps par PYLE, JENSEN, WOLINSKY. Il admet que dans la souche H37 RV, $1/10^4$ à $1/10^6$ bacille est apte à se développer en présence d'un certain taux d'antibiotique. Il est donc probable que si l'on avait testé des souches de bacilles il y a plus de 20 ans, avant la découverte des substances antibacillaires, on aurait trouvé quelques bacilles résistants à l'I.N.H., la streptomycine, le P.A.S. (LANYI). Quelques auteurs se sont attachés à l'étude génétique des mutants résistants. Il existerait pour les mutants résistants plusieurs génotypes suivant les taux de résistance, en nombre restreint pour le P.A.S. et l'I.N.H., plus important pour la streptomycine.

La sélection - Elle intervient avec l'apport des antibiotiques inhibant les germes sensibles, ne laissant survivre que les seuls germes résistants. Ces théories

expliquent bien des résultats d'expériences et bien des faits cliniques. Elles permettent aussi de tirer des conclusions pratiques :

- L'emploi d'antibiotiques associés (2 ou 3) empêche presque certainement le développement de germes résistants, car les mutants résistants à un antibiotique ne sont pas les mêmes que les mutants résistants à un autre antibiotique (à l'exception de possibles mutants résistant simultanément à plusieurs antibiotiques).

- Les modalités de la sélection sont soumises à plusieurs facteurs :

a) à l'importance en quantité des mutants résistants dans la souche.
b) à la durée d'exposition au facteur sélectif (substances antituberculeuses).
c) au taux de la résistance et au taux de la substance en face laquelle se trouve le bacille. Un germe sensible à deux γ d'I.N.H. et résistant à un γ, n'est pas inhibé s'il est en contact avec un γ seulement.

FACTEURS CLINIQUES d'APPARITION DES BACILLES RESISTANTS

Ils sont de trois ordres et sont aussi le corollaire des facteurs agissant sur la sélection des mutants.

- Plus la population bactérienne est importante au début du traitement, plus il y a de chances qu'elle renferme des mutants résistants. Or la richesse en bacilles dépend en partie du degré de caséification.

- Des facteurs anatomiques et généraux interviennent, le plus souvent pour diminuer la quantité des antibiotiques qui parvient au contact du bacille.

- Nous considérons cependant avec CANETTI que l'erreur thérapeutique est en réalité responsable dans

l'immense majorité des cas ; c'est presque toujours à la suite de traitements mal associés, insuffisamment prolongés, irréguliers ou fantaisistes qu'apparaissent les bacilles résistants.

CARACTERES PARTICULIERS DES BACILLES RESISTANTS

Les études qui ont été faites portent surtout sur les bacilles isoniazido-résistants. Un travail récapitulatif récent (GERNEZ-RIEUX Rev. Prat. Juillet 1963) les classe en modifications morphologiques et culturales, modifications métaboliques et enzymatiques, diminution de la virulence pour le cobaye.

Modifications morphologiques et culturales - La perte de l'acido alcoolo résistance constatée par RIST et GRUMBACH en 1952, par MIDLEBROOK aux U.S.A à la même époque, s'accompagne d'autres modifications (ex. : la réduction du triphényltetrazolium). Ce phénomène ne peut se produire que si le germe peut modifier sa couche périphérique ; pour cela, il doit se reproduire plusieurs fois avant sa mort. En effet, l'adjonction d'I.N.H. à une souche déjà inhibée dans sa croissance par la streptomycine ne peut produire la perte de l'acido alcoolo résistance parce que la souche ne se multiplie plus. Par contre l'adjonction simultanée d'I.N.H. et de streptomycine permet encore deux à trois multiplications et entraîne la disparition de l'acido alcoolo résistance. Il faut d'ailleurs souligner que l'acido alcoolo résistance ne dure pas toute la vie d'un bacille de Koch. Elle est en relation avec la capacité de synthèse lipidique : un bacille trop jeune ou trop vieux n'a pas une capacité de synthèse lipidique totale et il reste bleu au ZIELH. L'acido alcoolo résistance peut aussi être atténuée par défaut de matériaux à la synthèse des lipides.

- La richesse lipidique conditionne l'aspect des cultures de bacilles de Koch virulents. Elle entraîne la formation de "cordes". Les souches isoniazido-résistantes ont une structure abortive des cordes, leurs cultures sont de type dysgonique, elles perdent le besoin de glycerol pour leur croissance, elles croissent plus lentement, elles voient diminuer leur pouvoir acidifiant.

Modifications métaboliques et enzymatiques - La richesse enzymatique du bacille de Koch virulent est très grande, sans tenir compte d'éventuels enzymes adaptatifs : Uréase et transaminases, témoins du métabolisme protidique, enzymes du métabolisme lipidique, diastases du système "redox" : déshydrogénases, péroxydases, catalases.

- Métabolisme protidique : les bacilles résistants à l'I.N.H. et à la streptomycine voient leur activité uréasique et transaminasique diminuer, beaucoup plus d'ailleurs pour les bacilles isoniazido-résistants que pour les bacilles streptomycino-résistants. Les bacilles P.A.S. résistants auraient au contraire une augmentation de l'activité transaminasique. Les bacilles isoniazido-résistants sont aussi moins riches en acide ribo-nucléique que les babacilles sensibles.

- Métabolisme lipidique : l'adjonction à la culture de souches sauvages de 10 Y d'I.N.H. par centimètre cube, perturbe l'équipement du bacille de Koch en acides gras dix fois plus que l'adjonction de 100 Y de streptomycine.

- Le système "redox" : les modifications des enzymes oxydo-réducteurs sont les mieux connues. Les tissus se défendent contre les agressions microbiennes par la sécrétion d'eau oxygénée. A ce processus les germes virulents opposent leur activité catalasique. Les bacilles catalase négatifs ne peuvent donc se multiplier sur les tissus sains, mais ils le peuvent sur les tissus malades ne libérant pas de O_2H_2.

Ces différences métaboliques expliquent la persistance de la virulence des bacilles isoniazido-résistants pour la tuberculose cavitaire du cobaye, la souris, le

hamster, le singe et peut-être le comportement différent des bacilles suivant le type des lésions chez l'homme (KREIS). On admet généralement que le pouvoir catalasique varie avec le degré de résistance à l'I.N.H. : les bacilles résistants à 10 γ sont presque toujours catalase négatifs, alors que les bacilles résistants à 0,1 γ sont tantôt catalase négatifs, tantôt catalase positifs. Les péroxydases permettent la fixation par le bacille de O2H2 sans libération d'oxygène comme avec la catalase. L'absence de péroxydases permet d'affirmer la résistance.

Atténuation de la virulence - Selon RIST on peut diviser les bacilles isoniazido-résistants en deux groupes : germes résistants à 10 γ d'I.N.H., qui sont catalase négatifs et non virulents pour le cobaye - germes résistants de 0,1 à 10 γ d'I.N.H. qui sont tantôt catalase négatifs, tantôt catalase positifs et virulents au moins une fois sur trois pour le cobaye.

Les travaux entrepris dans ce domaine n'ont pas abouti à des résultats homogènes, ce qui incite à penser qu'il existe une grande variété de souches I.N.H. résistantes : la plupart semblent incapables de tuer le cobaye, mais certaines gardent un pouvoir pathogène normal. D'autres auteurs classent aussi les mutants résistants à l'I.N.H. en deux catégories suivant leur origine : ceux qui sont péroxydase négatifs, catalase négatifs, hautement résistants d'emblée, proviendraient de mutants spontanés dits sauvages. Leur pouvoir pathogène est en général grandement diminué - ceux que l'on peut qualifier de mutants artificiels, apparaissant pour des concentrations croissantes d'I.N.H. Ils sont catalase positifs et gardent en grande partie leur pouvoir pathogène.

L'étude de la virulence a été jusqu'à maintenant moins bien étudiée pour les bacilles streptomycino et P.A.S.-résistants. Il semble à certains auteurs que les souches streptomycino-résistantes ont pour le cobaye une virulence atténuée, mais les souches P.A.S. résistantes par contre auraient une virulence inchangée (GZANICK).

Au terme de cette étude qui reste bien succincte auprès des travaux passés et probablement en cours, on

peut tirer deux déductions :

- l'une théorique : la zone périphérique active du bacille est le témoin d'une virulence possible. Quand cette zone perd son pouvoir pathogène, on peut se demander s'il s'agit d'un phénomène irréversible lié à la destruction de l'équipement enzymatique, ou bien s'il s'agit d'un phénomène momentané avec possibilité pour les bacilles de reconstituer cette zone dans des circonstances meilleures pour eux.

- l'autre déduction est pratique : la plupart du temps les malades sont contaminés par un mélange de souches. Ce fait rend compte de certains résultats paradoxaux du laboratoire, par exemple l'apparition de bacilles sensibles dans l'expectoration après l'isolement de bacilles résistants. De même la résistance aux trois antibiotiques vérifiée séparément ne permet pas de conclure à l'inefficacité totale des trois antibiotiques. Une étude récente portant sur 776 souches birésistantes a montré que 85 % étaient à la fois résistantes à la streptomycine et à l'I.N.H. séparément et à leur association ; 15 % des souches résistantes séparément à chacun des deux antibiotiques conservaient une sensibilité totale à leur association.

PROBLEME PRATIQUE POSE PAR LES MYCOBACTERIES ATYPIQUES

Ces mycobactéries peuvent en imposer sur un test de résistance pour des bacilles de Koch résistants, car elles sont très peu sensibles aux antibiotiques. Elles ont en outre une virulence très atténuée pour le cobaye dans les conditions normales. La classification de RUNYON est désormais bien connue :

Groupe I - colonies photochromogènes à croissance lente

Groupe II - colonies scotochromogènes à croissance lente

Groupe III - colonies peu ou pas pigmentées après exposition ou non à la lumière, peu différentes de mycobactérium avium.

Groupe IV - colonies à croissance rapide, pour la plupart sans pigmentation.

GERNEZ-RIEUX propose une classification plus précise et plus séduisante aux cliniciens :

Groupe A - mycobactéries pathogènes pour l'homme et les animaux à sang chaud. Elles poussent lentement sur milieux spéciaux : mycobactérium tuberculosis - mycobactérium bovis - mycobactérium avium - mycobactérium Microtti (WELLS).

Groupe B - mycobactéries éventuellement pathogènes pour l'homme. Elles sont pigmentées en jaune-orangé par photoinduction : mycobactérium Kansasii (yellow-bacillus).

Groupe C - mycobactéries habituellement saprophytes, éventuellement pathogènes pour l'homme. Elles poussent lentement sur milieux spéciaux (10 à 20 jours) et sont pigmentées en jaune à l'obscurité : mycobactérium scotochromogène (de RUNYON).

Groupe D - mycobactéries saprophytes, parfois pathogènes pour les animaux à sang chaud, rarement pour les mammifères et pour l'homme.

- Poussent lentement sur milieux spéciaux : myc. ulcérans.
- Poussent rapidement sur milieux spéciaux : myc. balnéi.
- Poussent rapidement sur milieux ordinaires : myc. fortuitum - myc. smegmatis - myc. phléi - myc. pellegrino.

Groupe E - c'est le groupe complexe des paratuberculeux.

Moyens d'identification des mycobactéries atypiques. -

Nous ne ferons que citer rapidement les principaux tests pratiqués :

Recherche des résistances -

des catalases et peroxydases
des lipases par l'hydrolyse des Tween
de la production d'acide nicotinique (niacin-test de KONNO)
de la réduction des nitrates
de la résistance au salicylate de soude.

TECHNIQUE DES TESTS DE RESISTANCE

La technique utilisée est celle qui a été mise au point par KARLSON, DELAUDE, NEEDHAM. Elle n'a pas varié depuis 1946, mais sa publication en France date de 1950, et nous verrons qu'elle permet ainsi de comparer les résultats obtenus et d'étudier l'évolution des résistances. Le titrage est toujours indirect.

Le milieu de culture est la gélose au jaune d'oeuf. A cet effet, la gélose est préparée de manière habituelle, utilisant la formule :

Extrait de boeuf	3 g.
Peptone	10 g.
Nacl.	8 g.
Agar-agar	10 g.

Le tout dans un litre d'eau distillée stérile, contenant 10 cc. de glycérine.

On chauffe au bain-marie jusqu'à ce que le liquide soit parfaitement homogène ; il est réparti alors dans des flacons de 200 cc. environ, à raison de 120 cc. par flacon. Les flacons sont alors stérilisés à l'autoclave et conservés à la glacière ou à la température du laboratoire.

Pour l'utilisation on prépare un oeuf frais de poule pour chaque flacon ; le jaune seul est incorporé aux 120 cc. de gélose, liquifiée au bain-marie et ramenée à une température de 56° environ. Le jaune est versé dans le milieu après que la coque de l'oeuf ait été brisée à l'aide d'une pince stérile qui sert également à enlever le blanc de l'oeuf et à en rendre le jaune homogène. Au préalable il est prudent de laver les oeufs à l'eau savonneuse et de les faire séjourner 15 minutes dans de l'alcool à 70°.

Incorporation des antibiotiques - On ajoute au milieu ainsi préparé, la quantité d'antibiotique nécessaire pour obtenir les concentrations finales désirées ; celles-ci doivent être calculées pour un volume de 135 cc., à savoir, 120 cc. de gélose, plus 15 cc. environ pour un jaune d'oeuf. La dose totale de l'antibiotique doit être contenue dans un centimètre cube de solution aqueuse ; on agite, on se débarrasse de la mousse formée en versant le liquide dans un nouveau flacon stérile, on répartit en tube à raison de 5 cc. de milieu pour chaque tube ; les tubes sont alors inclinés ; dans les 12 heures suivantes, le milieu se durcit et est propre à l'utilisation. Les concentrations médicamenteuses employées sont les suivantes :

I.N.H.	0,08	0,35	1,45	11,8	46,25				
S.M.Y.	1	10	20	50	100				
P.A.S.	0,06	0,25	8	0,08	0,32	1,08	2,26	4,92

concentrations abandonnées depuis 1959.

Le P.A.S. n'a été testé systématiquement qu'à partir de 1959.

Ensemencement - Plusieurs colonies sont prélevées sur fil de platine, et broyées au mortier stérile avec une goutte d'eau distillée (pH 7) ; on ajoute ensuite 2 cc. de liquide choisi de manière à obtenir un flou comparable à celui d'une culture de pneumocoques âgée de 24 heures. La suspension obtenue contient environ 1 mg. de bacilles par cc. Dix cc de liquide sont encore ajoutés. Chaque tube est ensemencé avec 0,10 cc de la suspension. Les tubes ensemencés sont placés à l'étuve à 37° pendant 14 jours ; ils y sont inclinés 48 heures et verticaux ensuite. La lecture est pratiquée au 14ème jour.

Il est intéressant de noter que des variations relativement considérables dans la concentration de la suspension ne modifient pas les résultats. Sur une série de tests nous avons pu vérifier ce fait en ensemençant la so-

lution originale, sa dilution au 1/10ème et sa dilution au 1/50ème.

Lecture et interprétation des résultats - Avec chaque groupe de titrage une souche H 37 Rv est testée. Pour chaque souche un ensemencement témoin sans antibiotique est pratiqué. La pousse est appréciée suivant son importance :

+	10 colonies
++	20 à 30 colonies
+++	incomptables.

Sont comptées résistantes les souches qui donnent une croissance égale à ++ ou +++ pour les concentrations suivantes :

0,35 d.I.N.H.
0,25 de P.A.S.
10 de S.M.Y.

Lorsque la croissance est moins importante la lecture se fait par comparaison avec le témoin sans antibiotique :

- si la souche a donné sans antibiotique une pousse +++, une pousse + sur antibiotique équivaut à une sensibilité légère ou résistance partielle.

- si la souche sans antibiotique a donné une pousse +, une pousse + sur antibiotique équivaut à une résistance. Exemple :

Témoin sans antibiotique	P.A.S			I.N.H.			S.M.Y.		
	0,06	0,25	5	0,08	0,35	1,25	1	10	20
+++	-	-	0	-			+++	++	++

Partiellement résistante à 0,25 de P.A.S.
Sensible à 0,35 d' I.N.H.
Résistante à 20 de S.M.Y.

REMARQUES SUR LA TECHNIQUE

Sa simplicité, et en particulier la simplicité de la préparation de la suspension bacillaire, le fait que le milieu préconisé peut être utilisé sans antibiotique pour la primo culture (à condition d'y incorporer du vert Malachite), font que ces techniques peuvent être réalisées dans un laboratoire ne possédant qu'un matériel réduit. Dans le laboratoire c'est le milieu de Loewenstein-Jensen qui sert à l'isolement.

Il n'a été pratiqué que des tests indirects parce qu'ils évitent l'écueil d'une mauvaise répartition des bacilles dans le produit, même après homogénéisation. Il suffit pour s'en rendre compte de lire des cultures ensemencées sur cinq ou six tubes différents, et de constater bien souvent une grande irrégularité de la croissance d'un tube à l'autre, alors qu'aucun antibiotique n'a été incorporé au milieu.

Les ensemencements pratiqués (0,01 milligramme environ) sont théoriquement plus lourds que les ensemencements préconisés par COLETSOS et RIST et CANETTI dans la méthode des proportions. Mais une étude récente de COLETSOS démontre à la suite de bien d'autres travaux que les interférences en rapport avec l'inoculum sont très importantes sur les milieux liquides et beaucoup moins sur les milieux solides comme celui que nous employons par exemple. Nous avons déjà vu qu'avec notre technique l'ensemencement de la suspension originale, de sa dilution au 1/10 ou de sa dilution au 1/50 donnent les mêmes résultats.

La technique utilisée nous parait donc présenter certains avantages :

- la richesse du milieu permet une bonne croissance même lorsqu'on s'adresse à une culture déjà âgée ou de faible volume,

- les variations en quantité des bacilles inoculés ne modifient guère les résultats,

- les antibiotiques, bien qu'incorporés avant solidification du milieu ne sont exposés qu'à 56° et conservent toute leur activité.

Les résistances à signification clinique et les taux bacillostatiques adoptés, correspondent assez précisément aux taux rapportés par COLETSOS très récemment et à peu près unanimement adoptés au moins en France.

- Pour la streptomycine il est de 10 gamma ce qui correspond à 8 fois le taux bacillostatique pour une souche normale et aux concentrations moyennes dans le sérum, obtenues par l'administration de 1 g. par jour.

- Pour l'I.N.H. le taux adopté est de 0,35 gamma. 1 gamma est préconisé par COLETSOS car il correspond à la concentration humorale assurée avec les doses actuellement employées. Mais en raison d'un taux bacillostatique in vitro nettement inférieur, en raison aussi de l'existence de bacilles résistants à 0,1 gamma catalase-négatifs et avirulents pour le cobaye, le taux adopté afin d'éviter la sélection de bacilles faiblement résistants se situe généralement entre 0,2 et 0,5 gamma.

- Pour le P.A.S. le taux adopté est de 0,25 gamma. Il s'agit là d'une substance essentiellement bacillostatique et non bactéricide. Les taux sanguins obtenus par l'administration de 15 g. par voie veineuse se situent en pointe aux alentours de 350 gamma. Or, le taux bacillostatique in vitro est environ 1000 fois plus faible. Par ailleurs le coefficient de diffusion intra-cellulaire du P.A.S. est extrêmement faible (10 fois moins élevé que celui de la streptomycine et 100 fois moins élevé que celui de l'I.N.H.) les taux généralement adoptés varient de 0,25 en France à 0,5 ou 1 gamma à l'étranger.

La lecture des tests se fait au 14ème jour d'incubation à l'étuve. La date généralement admise pour la lecture est le 21ème jour pour les tests sur milieu solide, elle varie entre le 35ème et le 40ème jour pour RIST et CANETTI. Pour notre part, il a été constaté qu'il n'y avait pas de différence entre les résultats des tests lus au 14ème jour et au 21ème jour. Par ailleurs la dysgonie (ralentissement de la croissance) des souches résistantes, qui pourrait être un argument en faveur de la lecture au 40ème jour, est considérablement atténuée par la primo culture du test indirect.

Il est au contraire important que la lecture ne soit pas faite trop tard. On sait en effet, que soit par destruction de l'antibiotique maintenu à l'étuve, soit par prolifération de quelques rares individus résistants, une lecture trop tardive peut exagérer considérablement le nombre des souches considérées comme résistantes.

Il est d'ailleurs important de souligner que les résultats obtenus dans notre laboratoire depuis quelques mois sont parfaitement comparables à ceux communiqués par le centre d'études sur la résistance primaire auquel nous envoyons les souches isolées chez nos malades "neufs".

DEUXIEME PARTIE

OBSERVATIONS

Sur les 327 tuberculoses pulmonaires jamais traitées, 296 ont été hospitalisées au Centre Régional de Pneumo-Phtisiologie (Pr. L. MOREL) ; 31 sont des malades personnels du Professeur DELAUDE La sélection des malades non traités avant le test de résistance est faite par l'interrogatoire, ce qui risque d'être une cause d'erreur importante. Nous avons donc systématiquement écarté les malades incapables de fournir des renseignements précis sur leurs traitements antérieurs, en particulier ceux qui peu de temps avant leur entrée dans le service avaient reçu un traitement antibiotique indéterminé.

Les examens bactériologiques sont pratiqués sur l'expectoration ou le produit du tubage gastrique, avant l'administration de substances anti-bacillaires : trois examens au moins à 24 heures d'intervalle. Les malades séjournent deux à quatre mois dans le service puis sont envoyés en sanatorium. Ils sont parfois revus à la consultation après leur cure sanatoriale mais ce n'est malheureusement pas le cas le plus fréquent ; c'est pourquoi nous n'avons affirmé la guérison que dans un nombre limité de cas, pour les autres cas nous n'avons pu que suivre l'évolution au cours du premier traitement instauré avant l'arrivée de l'antibiogramme.

N°	Nom – âge – Période d'hospitalisation	Forme de Tuberculose	Résistance	Traitement	Evolution
1	M.. Marius 50 ans Mars 1955	Ulcéro-caséeuse bilatérale étendue, hémoptysie. BK + en direct	SMY 50 γ	PAS INH	Diminution sensible des lésions au 4ème mois négativé au 3ème mois
2	C.. Tenta 20 ans Mai 1955	Caverne sous claviculaire droite, BK + en direct	SMY 100 γ INH 46. 25 γ	PAS INH	Négativé au 3ème mois. Guérison après 14 mois de traitement
3	M. M Louise 51 ans Août 1956	Fibro-nodulaire biapicale BK + en direct	SMY 100 γ	SMY PAS	Refus du placement sanatorial, sortie contre avis médical
4	N.. André 29 ans Mars 1956	Rechute d'une tuberculose traitée avant l'ère des antibiotiques. Infiltrat excavé du lobe supérieur gauche, BK + en culture	INH 0,35 γ SMY 50 γ	PAS INH SMY	Peu amélioré et + au 3ème mois
5	R.. Adrienne 44 ans Août 1957	Biapicale fibreuse BK + en direct	SMY 100 γ	SMY INH	Amélioration radio-clinique rapide mais encore + au 4ème mois, aggravation au 6ème mois
6	M. B. Gilberte 25 ans – Juillet 57 (infirmière du service)	Infiltrat du sommet gauche BK + en direct	SMY 20 γ	PAS INH SMY	Remarquable amélioration radio-clinique, négativée au 2ème mois guérison
7	C.. Antoine 53 ans Septembre 1957	Lobite supérieure gauche excavée. BK + en direct	INH 46. 25 γ SMY 50 γ	PAS INH SMY	Amélioration très sensible au 4ème mois négativé au 3ème mois
8	S.. Jacques 51 ans Septembre 1958	Tuberculose aigue ulcéro caséeuse bilatérale étendue BK + en direct	PAS 2. 16 γ INH 46 25 γ	SMY PAS INH	Légère amélioration au 4ème mois négativé au 4ème mois

9	S . Maurice 24 ans Juin 1958	Ulcéro-caséeuse du lobe supérieur gauche, BK + en direct	PAS 8 γ	PAS INH	Amélioration importante au 3ème mois, négativé au 3ème mois
10	C. Jeanne 42 ans Novembre 1958	Ulcéro-caséeuse bilatérale BK + en culture	SMY 10 γ INH 0,35 γ PAS 8 γ	PAS INH SMY	Traitement interrompu contre avis médical, rechute 1961
11	A.. Jean 51 ans Novembre 1958	Ulcéro-caséeuse et nodulaire, hémoptysie, BK + en direct	SMY 20 γ	PAS SMY INH	Amélioration remarquable et rapide, négativé au 3ème mois
12	G.. Marc 51 ans 1958	Découverte d'examen systémati-ques, ulcéro-caséeuse chez un cirrhotique grave	SMY 100 γ	SMY INH	Très peu amélioré au 6ème mois, encore positif au 6ème mois
13	L.. René 66 ans Décembre 1958	Bronchopneumonie aiguë BK + en direct	INH 0,25 γ SMY 10 γ	SMY PAS INH	Amélioration sensible avec négativation au 2ème mois
14	G. François 33 ans Août 1958	Ulcéro-caséeuse bilatérale étendue, hémoptysie BK + en direct	PAS 2, 16 γ SMY 100 γ	SMY PAS INH	Amélioration importante au 5ème mois, négativé au 3ème mois
15	C . Lucien 25 ans Novembre 1958	Infiltrat du lobe supérieur BK + en direct	SMY 100 γ	PAS INH SMY	Amélioration radio-clinique sensible avec négativation au 3ème mois
16	F . Lucien 48 ans Avril 1958	Lobite supérieure droite excavée, BK + en direct	SMY 100 γ	PAS INH SMY	Amélioration radio-clinique et négativation tardive au 6ème mois seulement
17	V.. André 31 ans Juin 1958	Tuberculose minime, découverte d'examen systématique BK + en direct	PAS 4, 32 γ INH 46, 25 γ	PAS INH SMY	Nettoyage rapide avec négativation au 2ème mois

18	T.. Bernard 56 ans Juin 1958	Tuberculose aigue ulcéro-caséeuse bilatérale excavée étendue, BK + en direct	PAS 2. 16 γ INH 46. 25 γ SMY 100 γ		Décédé
19	P.. René Juin 1958	Infiltrat excavé du lobe supérieur gauche, BK + en direct	PAS 2, 16 γ SMY 20 γ	SMY PAS INH	Amélioration très importante avec négativation au 3ème mois
20	D.. Roger 32 ans Juillet 1958	Caverne rétro-claviculaire droite, hémoptysie, chez un diabétique	SMY 100 γ	SMY PAS INH	Amélioration sensible au 2ème mois avec négativation au 3ème mois
21	S.. Auguste 48 ans Avril 1958	Bilatérale excavée, hémoptysie, BK + en direct	SMY 20 γ	PAS INH	Amélioration importante avec négativation au 3ème mois
22	R.. J. Louis 19 ans Février 1958	Biapicale excavée, découverte d'examen systématique, BK + en direct	SMY 100 γ	PAS INH pno G.	Amélioration importante avec négativation au 2ème mois - Guérison
23	P.. Henri 28 ans Février 1958	Infiltrat du sommet gauche caverne sous claviculaire droite, BK + en direct	SMY 100 γ	SMY PAS INH	Amélioration sensible avec négativation au 3ème mois
24	N. G. 37 ans Février 1958	Caverne du segment de FOWLER et pleurésie droite	SMY 20 γ	SMY PAS INH	Traitement médical de 8 mois sans amélioration. Lobectomie - Guérison
25	S Lucette 36 ans Septembre 1958	Caverne du FOWLER infiltrat du lobe supérieur BK + en direct	PAS 2. 16 γ	PAS INH SMY	Négativation au 2ème mois - Guérison
26	S Joséphine 62 ans Novembre 1958	Rhumatisante sous corticothérapie depuis 2 ans fibro-caséeuse biapicale BK + en direct	SMY 100 γ	SMY PAS INH	Amélioration sensible au 3ème mois, négativation au 3ème mois

27	H.. Zamoud 58 ans Décembre 1958	Bilatérale excavée BK + en culture	SMY 20 γ	SMY PAS INH	Amélioration importante avec négativation au 3ème mois
28	P.. Christiane 23 ans - Février 58	Père et frère tuberculeux infiltrat excavé du lobe supérieur droit, BK + en direct	SMY 20 γ	SMY PAS INH	Amélioration peu importante mais négativation au 3ème mois
29	B.. Germaine 37 ans Octobre 1958	Infiltrat excavé du lobe supérieur gauche avec dissemination nodulaire bilatérale, BK + en direct	SMY 20 γ PAS 1, 08 γ	PAS INH SMY	Négativation au 3ème mois - Guérison
30	B.. M. Louise 22 ans. Juin 1959	Caverne du FOWLER BK + en direct	SMY 10 γ	SMY PAS INH	Négativation au 3ème mois. Guérison après 18 mois de traitement
31	M.. 19 ans Février 1959	Bronchopneumonique aiguë bilatérale, BK + en direct	PAS 0,25 γ SMY 20 γ	SMY PAS INH	Amélioration radio-clinique rapide avec négativation au 4ème mois
32	L.. Joséphine 32 ans Janvier 1959	Ulcéro-caséeuse droite, BK + en direct	INH 1,45 γ SMY 20 γ	PAS INH SMY	Peu améliorée, négative au 4ème mois
33	V.. Berthe 69 ans Octobre 1959	Fibro excavée à droite BK + en direct	PAS 8 γ INH 0,35 γ SMY 20 γ	PAS INH SMY	Non améliorée et encore positive au 3ème mois
34	G.. Monique 21 ans Septembre 1959	Caverne du FOWLER BK + en direct	PAS 0,25 γ	PAS INH SMY pno	Négativation au 2ème mois. Guérison après 14 mois de traitement
35	G.. Emile 55 ans Juin 1959	Infiltrat du lobe supérieur gauche, caverne du lobe supérieur droit	PAS 8 γ	SMY PAS INH	Légère amélioration avec négativation au 3ème mois

36	R.. Robert 37 ans Septembre 1959	Bronchopneumonie bilatérale hémoptysie, BK + en direct	PAS 0,25 γ INH 0,35 γ	SMY PAS INH	Amélioration sensible avec négativation au 3ème mois
37	G.. Lucien 32 ans Mars 1959	Tuberculose traitée avant l'ère des antibiotiques multi-excavée bilatérale étendue, amylose rénale	PAS 8 γ INH 1,45 γ SMY 10 γ	0	Décédé en anurie
38	B.. Raoul Janvier 1959	Biapicale excavée	PAS 8 γ INH 1,45 γ SMY 20 γ	PAS INH SMY	Guérison
39	C.. Maria Janvier 1959	Fibrocaséeuse excavée	PAS 8 γ SMY 10 γ	PAS INH SMY	Guérison
40	A.. Célestin Octobre 1959	Bronchopneumonie bilatérale, éthylisme, diabète	PAS 0,25 γ SMY 10 γ	PAS INH SMY	Guérison
41	D.. Août 1959	Bronchopneumonie bilatérale, excavée	PAS 0,25 γ	PAS SMY INH	Guérison
42	L.. Juillet 1959	Fibro-caséeuse excavée	SMY 10 γ	SMY PAS INH	Guérison
43	R.. Berthe 27 ans Mai 1960	Ulcéro-nodulaire BK + en direct	SMY 20 γ PAS 0,25 γ	PAS INH SMY	Négativation au 3ème mois et guérison après 18 mois de traitement
44	M.. Mireille 21 ans Juin 1956	Caverne rétro-claviculaire droite, BK en direct	SMY 10 γ	INH SMY PAS pno	Amélioration très importante avec négativation au 3ème mois

45	H. Suzanne 33 ans Juin 1960	Tuberculose traitée avant l'ère des antibiotiques Ulcéro-caséeuse bilatérale BK + en direct	SMY 20 γ INH 8 γ	PAS INH SMY	Négativation au 3ème mois - Guérison
46	M.. Auguste 60 ans Novembre 1960	Ulcéro fibro nodulaire bilatérale avec lobite supérieure gauche excavée. Pneumothorax spontané à gauche	INH 0,35 γ	SMY INH 1314 th	Négativation au 3ème mois - Guérison
47	R.. Emile 47 ans Mai 1960	Caverne sous claviculaire droite avec ensemencement nodulaire bilatéral BK + en direct	SMY 20 γ	SMY PAS INH	Négativation au 2ème mois - Guérison après 18 mois de traitement
48	F.. Christiane 25 ans Juin 1960	Ulcéro-caséeuse biapicale BK + en direct	INH 0,35 γ	PAS INH SMY	Amélioration sensible avec négativation au 3ème mois, mais persistance de lésions importantes après deux ans de traitement
49	C.. Giovani 52 ans Mai 1960	Caverne du lobe supérieur gauche avec dissémination nodulaire bilatérale BK + en direct	PAS 8 γ	SMY PAS INH	Amélioration très importante avec négativation au 4ème mois - Guérison
50	B.. Paule 50 ans Juin 1960	Caverne du lobe supérieur gauche, BK + en direct	SMY 20 γ	SMY PAS INH	Amélioration radio-clinique importante et rapide, négativation au 2ème mois - Guérison
51	T.. Jean 44 ans Avril 1960	Bronchopneumonie, BK + en direct	PAS 8 γ	SMY INH 1314 th	Légère amélioration avec négativation au 3ème mois puis aggravation avec BK + à nouveau
52	Z.. Jean 50 ans Juin 1960	Bilatérale excavée, laryngite tuberculeuse,	INH 0,35 γ SMY 10 γ	SMY PAS INH	Amélioration importante avec négativation au 4ème mois, mais rechute en 1962 à bacilles sensibles

53	F.. Jacques 28 ans Avril 1960	Infiltrat du lobe supérieur droit, BK + en direct	PAS 8 γ	SMY PAS INH	Amélioration très importante avec négativation au 3ème mois
54	A.. Henri 25 ans Août 1960	Caverne du FOWLER dépistage d'examen systématique	PAS 0,25 γ INH 0,35 γ SMY 10 γ	PAS SMY INH	Amélioration très importante avec négativation au 2ème mois - Guérison
55	B.. Joseph 55 ans Juin 1960	Ulcéro-caséeuse bilatérale étendue, BK + en direct	PAS 0,25 γ INH 0,35 γ	SMY PAS INH 1314 th	Amélioration importante avec négativation au 3ème mois
56	C.. 73 ans Juin 1960	Miliaire, BK + en culture	PAS 2,16 γ SMY 10 γ INH 0,35 γ	SMY INH 1314 th	Amélioration importante avec négativation au 2ème mois
57	G.. Marie Janvier 1960	Fibro-caséeuse excavée à gauche	SMY 20 γ	SMY PAS INH	Guérison
58	M.. Ali Avril 1961	Infiltrats biapicaux BK + en culture	PAS 8 γ	SMY INH PAS	Amélioration importante avec négativation au 2ème mois - Guérison
59	B.. Armandine 49 ans Octobre 1961	Miliaire, BK + en direct	INH 1,45 γ SMY 10 γ	PAS INH SMY 1314 th	Amélioration nette avec négativation au 3ème mois
60	D.. Henriette 31 ans 1961	Ulcéro-caséeuse étendue à droite, BK + en direct	SMY 20 γ	SMY PAS INH	Amélioration rapide avec négativation au 2ème mois - Guérison

61	D.. Henri Avril 1961	Lobite supérieure gauche excavée, BK + en direct	SMY 20 γ PAS 8 γ INH 1,45 γ	SMY INH 1314 th	Amélioration importante avec négativation au 3ème mois
62	N.. Jeanine 1961	Biapicale, après une pleurésie non traitée	PAS 0,25 γ	PAS INH SMY	Guérison
63	C.. J. 1961	Nodulaire bilatérale excavée à gauche	PAS 0,25γ	SMY PAS INH	Guérison
64	B.. Annie 1961	Ulcéro-caséeuse	INH 1,45 γ	SMY PAS INH	Guérison
65	V.. Enos 47 ans Juillet 1962	Ulcéro-caséeuse bilatérale avec caverne du FOWLER	PAS 0,25 γ INH 0,35 γ	SMY INH 1314 th	Amélioration importante avec négativation au 3ème mois
66	S.. Lucien 60 ans Mars 1962	Bronchopneumonie aiguë déjà excavée plus tuberculose rénale chez un cirrhotique grave	PAS 0,25 γ	PAS SMY INH 1314 th	Peu amélioré, encore positif au 4ème mois
67	F.. R. Marie Juin 1962	Infiltrat sous et rétro claviculaire gauche	INH 1,45 γ	PAS SMY INH	Amélioration sensible.

EXPOSE DE NOS RESULTATS

TABLEAU I - RESULTATS PERSONNELS . Nombre et pourcentage des résistances primaires

ANNEES	Nombre de souches testées	Nombre et pourcentage de résistances à la S.M.Y.	Nombre et pourcentage de résistances à l'I.N.H.	Nombre et pourcentage de résistances au P.A.S.	Nombre et pourcentage global des résistances
1955 à 1962	327	46 14,6%	26 8%	32 9,8%	63 20,5%

RESULTATS PERSONNELS : Pourcentage des monorésistances et des polyrésistances

	Nombre total de souches étudiées	Nombre de résistances	Pourcentage de résistances
Souches résistantes à un seul antibiotique	327	39	12 %
Souches résistantes à deux antibiotiques	327	20	6,1 %
Souches résistantes à trois antibiotiques	327	8	2,4 %

ETUDE CRITIQUE ET COMPARAISON AVEC LES RESULTATS TROUVES PAR D'AUTRES AUTEURS

TABLEAU II . Pourcentages des résistances primaires globalement et séparément à l'I.N.H. - La Streptomycine (S.M.Y.) - le P.A.S. - (Inspiré de G. MEISSNER) -

AUTEURS	ANNEES	RESISTANCE à :				NOMBRE de SOUCHES	%
		I.N.H.	S.M.Y.	P.A.S.	2 médicaments		
BOGEN	1947-58	2,2 %	3,3 %	2,9 %	-	17.000	?
VETERANS	1956-57	6 %	5 %	8 %	8 %	1.833	11 %
RIST-CROFTON	1957-58	1,8 %	2,5 %	0,8 %	1,5 %	1.415	6,5 %
MEISSNER (enfants)	1953-59	2,8 %	2,2 %	2,1 %	1,2 %	1.546	6 %
PEPYS (Afrique)	1953-58	11 %		7,5 %		721	10,5 %
CHAVES (U.S.A.)	1953-55	6,8 %	6,5 %			1.016	13,3 %
DISSMANN (Australie)	1955-59	6,2 %	2,4 %	0,1 %	0,8 %	703	8,04 %
FOX et al. (Angleterre)	1955-56	0,7 %	2,3 %	2,2 %		1.404	5,1 %
LIND (Göteborg)	1957-59	1,1 %	1,1 %	2,3 %	1,1 %	179	5,6 %
BARTMANN (Berlin)	1956-57	4,7 %	0 %	0,8 %	0,8 %	129	4,7 %
LYDTIN (Munich)	1957-58	0,7 %	1,5 %	0,7 %		137	2,9 %
MEISSNER (Borstel)	1956-59	0,7 %	1,1 %	0,5 %	0,5 %	1.233	2,7 %
HERTEY (Hongrie)	1956-57	0,4 %	1,2 %	0,4 %		1.274	2 %
KOELHER (Leipzig)	1954-59	2,7 %	5,1 %	1,4 %	0,3 %	294	9 %
STEPHANOPOULOS (Athènes)	1955-57	3,8 %	7 à 12 %				
DEBRE-NOUFFLARD (enfants)	1950-57	3 %	4,6 %			394	5,3 %
Et. BERNARD (France)	1954-57	2 %	3,6 %	1,6 %	1,6 %	707	5,1 %
THIBIER-CANETTI (Paris)	1958-59-60	8 %	10 %	1 %	5 %	182	14 %
BENDA (Paris)	1957-60						3,5 %
KAPLAN (Paris enfants)	1955-60	3,7 %	3,7 %	1,2 %	1,2 %	182	8 %
OUDET (Strasbourg)	1960-61-62	3 %	7 %	1,5 %		474	9 %
MATTEI (Marseille)						150	20 %
ROCHIER-VIALLIER (Bergesserin)	1957-60	4,6 %	4,6 %	4 %		68	13,5 %
RESULTATS PERSONNELS	1955-62	8 %	14,6 %	9,8 %	6,4 %	327	20,5 %

Le pourcentage global de résistances primaires que nous avons trouvé, 20,5 %, est supérieur à tous ceux qui sont rassemblés dans le tableau II. En fait, les pourcentages respectifs des résistances à l'I.N.H. et la streptomycine sont comparables à ceux de nombreux auteurs. Seul le pourcentage de résistances au P.A.S. est nettement supérieur.

Mais d'autres études faites au Japon par exemple et dernièrement aux Etats-Unis (en Virginie), ont révélé des pourcentages encore plus élevés puisque cette dernière étude américaine fait état de 44 % de résistances primaires (GERSZTEN).

TABLEAU III : Pourcentage des souches d'emblée résistantes à 1 γ d'I.N.H.

ANNEES	AUTEURS	ORIGINE	SOUCHES	
			Etudiées	Résistantes
1958	Enquête Nationale	JAPON	1094	15,8 %
1957	Enquête Nationale	JAPON	722	11,9 %
1958-59-60	CANETTI	FRANCE	182	8 %
1957	Enquête Nationale	FRANCE	130	3,8 %
1955-56	MITCHISON	Gde-BRETAGNE		0,7 %
1959-60	MEYER - MAGLOIRE	PARIS	285	13 %
1955-62	Résultats Personnels		327	4 %

Nous avons adopté comme taux de résistance à l'I.N.H. 0,35 γ. A ce taux, nous avons trouvé 26 souches résistantes, dont 23 sont aussi résistantes à un ou deux autres antibiotiques, 3 seulement ne sont résistantes qu'à l'I.N.H. seul ; sur ces 26 souches, 13 sont résistantes à 0,35 γ seulement, et 13 sont résistantes à un taux supérieur à 0,35, ainsi le pourcentage des souches d'emblée résistantes à 1 γ est de 4 %. Par contre, le pourcentage des résistances à 0,35 est de 8 % et c'est à ce taux que nous accordons une signification clinique, comme la grande majorité des auteurs. En comparant ce dernier pourcentage à ceux qui ont été publiés ces dernières années en France et à l'étranger on peut constater qu'il correspond à celui de CANETTI et d'autres auteurs, étrangers en particulier ; il est supérieur toutefois à la moyenne des pourcentages publiés à ce jour qui se situent autour de 5 % (tableau II). Le pourcentage de 4 % de souches résistantes d'emblée à 1 γ d'I.N.H. paraît modéré si on le compare à ceux du tableau II, enfin nous avons aussi remarqué qu'il y a moins de souches résistantes à l'I.N.H. qu'à la streptomycine, phénomène très généralement retrouvé.

TABLEAU IV : Pourcentage de souches d'emblée résistantes à 10 γ de streptomycine

ANNEES	AUTEURS	ORIGINE	SOUCHES	
			Etudiées	Résistantes
1957	Enquête Nationale	CANADA	165	15 %
1957	Enquête Nationale	YOUGOSLAVIE	29	10 %
1958-59-60	CANETTI	FRANCE	182	10 %
1955-56	MITCHISON	Gde-BRETAGNE		2,3 %
1957	Enquête Nationale	ALLEMAGNE	254	0,7 %
1955-62	Résultats Personnels		327	14,6 %

Ce pourcentage, 14 %, ne se retrouve qu'au Canada, et au Japon ; aucun des résultats trouvés en France n'atteint ce taux, toutefois certains d'entre eux se situent entre 7 et 12 % dans des statistiques portant sur des nombres, somme toute peu élevés. De telles différences ne sont donc pas très significatives. La supériorité des résistances à la Streptomycine s'explique peut-être par son utilisation isolée chez les tuberculeux dans les années qui ont suivi son apparition.

TABLEAU V : Pourcentage des souches d'emblée résistantes à 1 γ de P.A.S.

ANNEES	AUTEURS	ORIGINE	SOUCHES	
			Etudiées	Résistantes
1957	Enquête Nationale	AUTRICHE	29	14 %
1957	Enquête Nationale	U.S.A.	266	3 %
1957	Enquête Nationale	FRANCE	182	0,5 %
1957	Enquête Nationale	ALLEMAGNE	254	0,3 %
1957	Enquête Nationale	BELGIQUE	68	0
1955-1962	Résultats Personnels		327	6,1 %

Nous avons adopté comme taux de résistance au P.A.S. 0,25 γ. A ce taux, nous avons trouvé 32 souches résistantes, dont 20 sont aussi résistantes à un ou deux autres antibiotiques. Sur ces 32 souches, 12 sont résistantes à 0,25 γ, 20 sont résistantes à un taux supérieur. Ainsi, le pourcentage de souches d'emblée résistantes à 1 γ de P.A.S. est de 6,1 % ; par contre le pourcentage de résistance à 0,25 γ est de 9,8 %. Ces deux pourcentages sont de toute façon très supérieurs à ceux des tableaux II et V, aussi nous demandons-nous s'il ne s'est pas glissé dans nos cultures, certaines souches aviaires qui sont insensibles au P.A.S. ou certaines souches bovines qui sont parfois également insensibles.

LE DEGRE DE RESISTANCE

Nous avons considéré comme résistances modérées les bacilles poussant sur les concentrations d'antibiotiques suivantes :

I.N.H.	0,35 γ
S.M.Y.	10 γ
P.A.S.	0,25 γ

et comme résistances élevées, les bacilles poussant sur des concentrations supérieures à celles-ci.

Nous avons trouvé :

- pour l'I.N.H. résistances modérées 13
  résistances élevées 13
- pour la S.M.Y. résistances modérées 12
  résistances élevées 36
- pour le P.A.S. résistances modérées 12
  résistances élevées 20

donc il y a une nette prédominance de résistances élevées pour la S.M.Y. et le P.A.S. en contradiction avec les conclusions de MITCHISON qui avait observé une prédominance des résistances faibles chez les adultes et l'inverse chez les enfants.

TABLEAU VI : Pourcentage des tuberculoses pulmonaires à bacilles initialement résistants à la streptomycine, P.A.S., I.N.H. suivant les années.

ANTIBIOTIQUE	ANNEES	Nombre de souches étudiées	Souches résistantes et %
- STREPTOMYCINE	1946 1947 1948	551	0 0 %
	1955 1956 1957	54	7 12 %
	1958 1959 1960	200	36 18 %
	1961 1962	73	5 6,8 %
- P.A.S.	1947 1948	73	0 0 %
	1951	50	5 10 %
	1955 à 1960	254	26 10,2 %
	1961 1962	73	6 8,2 %
- I.N.H.	1955 1956 1957	54	3 5,5 %
	1958 1959 1960	200	17 8,5 %
	1961 1962	73	6 8,2 %

EVOLUTION DES RESISTANCES PRIMAIRES

Le nombre de tuberculoses pulmonaires à bacilles d'emblée résistants, augmente-t-il ?

Dans ce domaine aussi les chiffres et les conclusions diffèrent. Voici quelques avis :

- MEISSNER : pas d'accroissement des résistances initiales à l'I.N.H., diminution pour le P.A.S. et peut-être augmentation pour la S.M.Y.

- PEPYS (Afrique) : en 1955 résistances d'emblée à l'I.N.H. et au P.A.S. 0 % - en 1957 résistances d'emblée à l'I.N.H. 12 %, au P.A.S. 10 % ; donc très nette augmentation.

- DISSMANN : résistances d'emblée à l'I.N.H. en 1955: 3 % - en 1958 : 9 %, résistances d'emblée à la S.M.Y. en 1955 : 2,1 % - en 1958 : 0,5 %.

- BENDA : pourcentage global des résistances d'emblée, en 1957 : 0,84 % en 1960 : 6,8 % donc nette augmentation.

Pour nous, la technique de mesure des résistances, inchangée depuis 1947, nous permet de comparer nos résultats depuis le début de l'utilisation de chacune des trois substances antibacillaires. Le nombre de cas étudiés par année, ne nous a pas paru assez important, pour en tirer un pourcentage significatif ; aussi avons-nous groupé nos résultats sur plusieurs années : les premières années de l'utilisation de l'antibiotique, les années intermédiaires et les années 1961-1962.

Il semble pour la streptomycine et le P.A.S. que les augmentations de 0 à 12 % pour la S.M.Y., de 0 à 10 % pour le P.A.S. correspondent à la période qui a suivi l'utilisation de ces antibiotiques de façon souvent isolée en cures courtes ou irrégulières. Un emploi plus rationnel de ces antibiotiques n'a-t-il pas contribué, après

un délai de quelques années, à la stabilisation du taux de contamination par des bacilles résistants, ou parfois à sa diminution ?

Pour l'I.N.H. l'augmentation du pourcentage des résistances d'emblée de 5 à 8 %, ne nous apparaît pas significative étant donné le nombre relativement petit de souches étudiées.

TABLEAU VII : Etude du type et de la gravité des tuberculoses à bacilles initialement résistants

	Tuberculoses unilatérales de type infiltratif	Tuberculoses ulcéro caséeuses peu étendues	Tuberculoses aiguës et ulcéro caséeuses étendues
Malades à bacilles résistants d'emblée	13,5 %	52,5 %	34 %
Malades à bacilles entièrement sensibles	24 %	56 %	20 %

Nous avons divisé nos cas en trois groupes et comparé les pourcentages chez les malades porteurs de bacilles initialement résistants. Il y a peu de différences dans les types de tuberculoses entre les deux catégories de malades. Tout au plus y a-t-il peut-être un nombre plus grand de tuberculoses évoluées lors du dépistage chez les porteurs de résistances d'emblée. Ce fait avait été remarqué par CANETTI, THIBIER, LEPEUPLE , dans une étude similaire; ce qui pourrait faire penser que les tuberculoses à souches résistantes évoluent de façon plus torpide.

LA CONTAMINATION

Nous n'avons pas retrouvé les contaminateurs à de très rares exceptions près. Mais nous voudrions rapporter ici les propos de G. MEISSNER au congrès de Toronto : "la contamination à partir de malades présentant des bacilles résistants dans leurs expectorations, n'aboutit que rarement à de nouvelles tuberculoses à bacilles résistants". HENEBERT a étudié ce problème dans une région minière belge où 63,7 % des tuberculeux sont porteurs de bacilles résistants. De nombreux enfants y sont exposés au contage, mais 4 % seulement de ceux qui sont contaminés sont porteurs de germes résistants. Selon LIEBKNECHT le pouvoir contaminateur des malades porteurs de germes résistants est inférieur à celui des malades porteurs de germes sensibles. LEPEUPLE, THIBIER, VIVIEN, à propos d'un cas de transmission des bacilles de Koch marqués par la résistance, ont évoqué quelques problèmes, en particulier celui de la fréquence de la contamination entre malades dans les services hospitaliers et les sanatoria. Dans leur observation, les bacilles ont été isolés chez le contaminé dans le pus d'une sinusite ; ils n'avaient pas provoqué d'effet pathologique sérieux et celà rappelle l'existence de "porteurs valides de bacilles". Ils ont aussi constaté l'avirulence de ces bacilles pour la plus grande partie de l'entourage et pour plusieurs cobayes ; ils ont incriminé les différences dans l'importance du réensemencement exogène, dans la durée de l'exposition au contage, dans les défenses naturelles des organismes.

Il semble donc, que les souches sensibles soient plus infectantes que les souches résistantes, au moins pour les sujets sains. Mais, sensibilité et résistance, ne sont pas les facteurs prédominants de la contagiosité et il faut surtout tenir compte de la richesse en bacilles, de la durée d'exposition au contage, de la réceptivité propre à l'individu.

ECLAIRCISSEMENTS SUR LA PHTISIOGENESE

En 1952, BAUDOT et DELAUDE suggéraient que : "l'importance de tuberculose à bacilles résistants d'emblée remet en question le problème de la surinfection exogène, qui ne devrait être incriminée il est vrai, que dans les cas rares, où l'on est assuré que le sujet a fait sa primo-infection avant l'ère des antibiotiques".

On reconnaît aujourd'hui la preuve irréfutable qu'apportent ces tuberculoses à la possibilité de réinfections exogènes. Mais le fait que cette possibilité soit démontrée ne prouve pas sa fréquence. On pourrait craindre, s'il s'agissait là d'un phénomène important, que tous les principes de prophylaxie, la vaccination même, soient mis en échec.

Dans notre étude, deux constatations confirment la possibilité de réinfections exogènes : pour bon nombre de nos malades, âgés de plus de 50 ans, on peut supposer qu'ils avaient fait leur primo-infection avant l'ère des antibiotiques, et donc que les tuberculoses tertiaires à bacilles résistants dont ils sont porteurs, sont des réinfections exogènes. Pour 3 malades il s'agit de tuberculoses à bacilles résistants : or, ces malades avaient présenté avant l'ère des antibiotiques, une tuberculose pulmonaire considérée comme guérie. Ils n'ont pas reçu d'antibacillaires entre cette époque et leur récent test de résistance.

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

TABLEAU VIII : Evolution bactériologique des tuberculoses sous traitement, en fonction des résistances initiales

	Nombre total de cas	Négatifs au 4ème mois	Positifs au 4ème mois	Pourcentage de positifs
Tuberculoses résistantes aux antibiotiques (à un ou plusieurs)	63	55	8	12,7 %
Tuberculoses résistantes à un antibiotique	37	33	4	10,8 %
Tuberculoses résistantes à deux antibiotiques au moins	26	22	4	15,4 %
Tuberculoses jamais traitées à bacilles sensibles	243	232	11	4,5 %

Nous avons, bien entendu, éliminé de cette étude les malades qui ont refusé le traitement et quitté précocément le service. Nous avions initialement divisé nos cas en trois groupes : sans amélioration, avec amélioration douteuse, avec amélioration certaine, en nous basant sur des critères radiologiques cliniques et bactériologiques. Nous nous sommes aperçu qu'il existait des cas avec amélioration radio-clinique et sans négativation bactériologique, ainsi que des cas avec négativation bactériologique et sans amélioration radio-clinique. Enfin, l'observation sur trois ou quatre mois est souvent insuffisante pour juger de l'évolution radiologique. Il

apparaît donc que le critère le plus valable de l'évolution au quatrième mois est la disparition des bacilles dans l'expectoration. Les résultats trouvés en utilisant ces deux catégories de critères ne sont d'ailleurs pas très différents.

4,5 % des malades porteurs de germes sensibles sont restés positifs au quatrième mois du traitement. Or, dans une thèse relativement récente (Dr. CAUSAL) portant sur 100 cas de tuberculoses pulmonaires correctement traitées, au centre hospitalier régional de Toulouse, il y eut 100 % de bons résultats. Nous expliquons cette légère différence par le fait que certains de nos malades ont été traités en 1955, à une époque où les traitements associés n'étaient pas toujours aussi systématiques qu'aujourd'hui et surtout par le fait que nous avons suivi l'évolution des cas sur 4 mois seulement.

Il est beaucoup plus important, par contre, de considérer les 12,7 % de malades encore positifs au quatrième mois, chez les malades porteurs de résistances et les 15,4 % chez les malades porteurs de résistances à deux antibiotiques au moins.

TABLEAU IX : Evolution bactériologique des tuberculoses à bacilles initialement résistants en fonction du traitement

	Nombre total de cas	Positifs au 4ème mois	Pourcentage des positifs au 4ème mois
Tuberculoses traitées par deux antibiotiques au moins auxquels les bacilles sont résistants	38	2	5,3 %
Tuberculoses traitées par un seul antibiotique auquel les bacilles sont sensibles	26	6	24 %

Nous avons voulu analyser nos résultats de façon plus précise. Puisqu'il s'agit de l'évolution sous des traitements établis avant les tests de résistance, nous avons pu constater par la suite que certains de ces traitements étaient corrects : lorsqu'ils comportaient deux anti-bacillaires au moins auxquels la souche était sensible ; alors que d'autres étaient incorrects, lorsqu'ils ne comportaient qu'un antibiotique ou aucun auquel la souche était sensible. Nous avons pu comparer ces résultats à ceux qui ont été analysés dans les études de B. KREISS et de E. JANICK au cours de la réunion de l'Union Internationale contre la tuberculose du 21 Septembre 1962 à PARIS sous la présidence de G. BROUET.

- Dans les cas où le traitement comporte deux médicaments auxquels les bacilles sont sensibles les résultats sont les mêmes que chez les malades porteurs de souches entièrement sensibles. Ce sont les conclusions de MATTEI et LAVAL sur 48 cas, de DISSMANN et IGLAUER sur 50 cas, de CANETTI sur 10 cas. de GERBEAUX et NOUFFLARD sur des primo-infections à bacilles résistants, cités par B. KREISS.

Pour notre part, sur 38 malades à bacilles initialement résistants, traités par deux médicaments au moins auxquels les souches étaient sensibles, il y en a 2 encore positifs au quatrième mois, soit 5,3 %, pourcentage très proche des 4,5% chez les malades à bacilles entièrement sensibles.

Par contre sur les 25 cas où le traitement a comporté un seul médicament auquel la souche était sensible, il y a eu 6 cas encore positifs au quatrième mois, soit 24 %.

Nous ne pouvons pas tirer de conclusion d'un si petit nombre de cas. Mais il faut remarquer et insister sur le fait que l'existence de résistance primaire, que l'on ne peut pratiquement jamais soupçonner avant l'antibiogramme, entraîne très fréquemment des erreurs thérapeutiques si l'on n'emploie que deux médicaments.

- Sur 4 cas où le traitement ne comporte aucun médicament auquel la souche est sensible nous avons constaté deux améliorations importantes (avec guérison ultérieure). Des faits semblables ont été décrits parmi les résultats de l'expérience de MADRAS et en Afrique orientale sous le contrôle du Medical Research Council. En France aussi, VIALLIER et FOUQUET ont rapporté de tels cas. Enfin l'action du médicament homologue sur la souche résistante est impressionnante dans certains cas de méningites à bacilles résistants d'emblée rapportés par BRISSAUD et NOUFFLARD.

Comment expliquer l'efficacité du médicament homologue sur la souche résistante ?

Il peut s'agir d'erreur de détermination : la souche étant en réalité sensible, de guérisons spontanées, de bacilles à virulence atténuée, de souches hétérogènes comprenant en réalité une forte proportion de bacilles sensibles, de souches de faible résistance.

En fait, selon KREISS celà ne se comprend que parce qu'il s'agit de résistances primaires : ce sont des résistances qui existent chez les malades, en dehors de toute thérapeutique, et leur degré est indépendant de la concentration du médicament dans la lésion. Si ce degré est faible et si la concentration lésionnelle lui est supérieure, la souche résistante peut etre inhibée par le médicament homologue. Par contre, quand il s'agit de résistance acquise, celà signifie que le traitement suivi par le malade, a été impuissant à empecher la multiplication des bacilles résistants et donc, qu'il ne se produit pas dans les lésions une concentration médicamenteuse supérieure au degré de résistance des bacilles. C'est donc aux résistances primaires seulement que peuvent s'appliquer les taux de résistance calculés en fonction des concentrations humorales théoriques.

Les conclusions pratiques essentielles qui ressortent de cette étude sont tout à fait identiques à celles de B. KREISS :

1° - les tuberculoses à bacilles initialement résistants ne se distinguent des tuberculoses à bacilles entièrement sensibles ni sur le plan radiologique et clinique, ni sur le plan du pronostic et de l'évolution.

2° - leur seul danger est qu'elles risquent d'entraîner des erreurs thérapeutiques. Mais ces erreurs sont presque toujours évitées si le premier traitement de toute tuberculose comporte trois antibiotiques au moins. Les tests de résistance prennent toute leur valeur pour rectifier un traitement erroné, à condition d'être pratiqués avant tout traitement.

3° - dans les cas de résistance primaire le médicament auquel les bacilles sont résistants peut parfois conserver une certaine activité.

4° - Les conséquences d'une résistance sont moins graves quand il s'agit de résistance primaire que quand il s'agit de résistance acquise.

5° - C'est à la résistance primaire seulement que s'appliquent les taux de résistance calculés en fonction des concentrations humorales théoriques.

CONCLUSIONS

L'adaptation des bacilles aux substances antibacillaires est un phénomène biologique complexe qui n'est pas encore élucidé.

Le nombre de tuberculoses à bacilles résistants d'emblée est assez important pour qu'il en soit tenu compte avant de traiter toute tuberculose nouvellement dépistée, et trois points ressortent particulièrement de notre étude :

I - Il est important avant tout traitement antibacillaire de prélever des bacilles afin de tester leur sensibilité.

II - Il est important que le premier traitement de toute tuberculose comporte trois antibiotiques associés au moins.

III - Correctement traitées, les tuberculoses à bacilles initialement résistants, n'ont pas un plus mauvais pronostic que les tuberculoses à bacilles sensibles, ce qui les oppose certainement aux tuberculoses à bacilles secondairement résistants.

Vu : Le Président de Thèse,

L. MOREL

Vu : le Doyen,

G. LAZORTHES

Vu et permis d'imprimer
Toulouse, le 26 Novembre 1963
Le Recteur
Président du Conseil de l'Université,

A. LOYEN

BIBLIOGRAPHIE

- BARIETY - BONNIOT - BONNAUD - SAINT PAUL -
Etude de la résistance d'emblée des bacilles de Koch aux bactériostatiques
Rev. Tub. n° 4 - 1962 -

- BAUDOT J. - DELAUDE A. - Mlle GAY -
Adaptation des bacilles tuberculeux aux agents thérapeutiques, acquisitions récentes.
Rév. Tub. n° 1 - 2 - 1952 -

- BAUDOT J. - DELAUDE A. -
Peut-on retarder ou éviter l'apparition de bacilles tuberculeux résistants à la streptomycine chez les malades traités par cet antibiotique.
Rev. Tub. n° 9 - 10 - 1949 -

BAUDOT J. - DELAUDE A. -
Considérations pratiques sur l'adaptation des bacilles tuberculeux aux médications.
Paris médical - 26 Août 1950 -

- BENDA - FRANCHEL & coll. -
A propos de la résistance des bacilles chez les tuberculeux pulmonaires non encore traités par les antibiotiques.
Rev. Tub. n° 4 - 1961 -

- BERNARD E. - ISRAEL - PARIENTE - SAUSY -
Taux d'isoniazide libre résiduel et résultats thérapeutiques chez 164 tuberculeux pulmonaires neufs.
Rev. Tub. 25.4.1961 -

- BERNARD E. - KREIS - LE JOUBIOUX -
Evolution clinique de 31 cas de tuberculose cavitaire à bacilles isoniazido-résistants, de faible virulence expérimentale.
Rev. Tub. 21.3.1957 -

- BERNARD E. - KREIS - LE QUAN SANG -
La résistance aux antibacillaires étudiée dans les pièces d'exérèses pulmonaires.
Rev. Tub. n° 8 - 9 - 1955 -

- BERNARD E. - KREIS -
Résistance et survivance des bacilles dans les rechutes de la tuberculose pulmonaire.
Rev. Tub. n° 2 - 1963 -

BERNARD E. - ISRAEL -
Traitement des tuberculoses pulmonaires avec bacilles résistants aux antituberculeux majeurs.
Rev. Prat. 21.1.1961 -

- BONICKE R. -
Identification des mycobactéries atypiques à l'aide de tests biochimiques.
Bull. U. Int. contre la Tub. - Juin 1962 -

- BRISSAUD - NOUFFLARD -
Influence de la résistance des bacilles sur les résultats thérapeutiques dans les méningites tuberculeuses.
Pathologie et biologie 1960 - 8 -

- BROUET - GODEAU -
Quelques données sur les métabolismes de l'I.N.H. dans l'organisme.
Progrès médical 89 - 5.9.1961 -

- BRUN & coll. -
Le refus local de guérison au cours de tuberculoses tertiaires licitement traitées.
Poumon et coeur n° 18 - 1962 -

- BURCHARD & PATE -
A propos des contaminations par germes résistants dans la primo-infection tuberculeuse chez l'enfant.
Bull. Un. Int. contre la Tub. - n° 32 - 1962 -

- CANETTI & GEORGOPOULOS -
Fréquence de l'isoniazido-résistance et de la streptomycino-résistance du bacille de Koch dans les lésions tuberculeuses des pièces d'exérèse après chimiothérapie.
Rev. Tub. n° 8 - 9 - 1957 -

- CANETTI - (Colloque sous la direction de)-
Aspect pratique du problème de la résistance du bacille de Koch aux médications antibacillaires.
Poumon et coeur n° 10 - 1959 -

- CANETTI - GROSSET -
Teneur des souches sauvages de mycobactérium en mutants résistants à l'I.N.H. et en mutants résistants à la streptomycine.
Ann. Institut Pasteur - 101 - 1961 -

- CANETTI - RIST - CROSSET -
Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires par la méthode des proportions.
Rev. Tub. n° 2 - 3 - 1963 -

- CAUSAL L. - Résultats éloignés du traitement initial correctement réglé de la tuberculose pulmonaire, à propos de 100 observations.
Thèse Toulouse 1962 -

- CHAVES & DANGLER -
Am. Rev. Resp. Dis. n° 5 - 1961 -

- COLETSOS - ORIOT - REGEL -
Société de la tuberculose - Paris - 17.11.1962 -

- COLETSOS -
Données actuelles sur l'évaluation précise de la résistance du bacille tuberculeux aux antibiotiques spécifiques.
Poumon et coeur n° 2 - 1963 -

- CROFTON J. -
The clinical significance of bactérial resistance tests.
Symposium at Paris.
Bull. Un. Int. contre la Tub. n° 27 - 1957 -

- DEBRE - BRISSAUD - NOUFFLARD -
Bacilles résistants à la streptomycine dans les méningites tuberculeuses.
Sem. Hôpitaux - Paris - 12.3.1952 -

- DELAUDE A. -
Contribution à l'étude des bacilles tuberculeux résistants à la streptomycine et au P.A.S. -
Thèse Toulouse 1950 -

- DELAUDE - KARLSON - CARR - FELDMAN - PFUETZE -
Increase in resistance of Tubercle Bacilli to sodium P.A.S.
Observations on cultures isolatel from patients during chemotherapy.
Proc. Staff Meeting Mayo Clinic - 24-341-348, Juin 1949 -

- DELAUDE -
Conduite pratique du traitement antibiotique de la tuberculose.
Sud-Ouest Médical - 3.7.1960 -

- DELAUDE A. -
Données récentes sur l'isoniazido-résistance.
Poumon et coeur n° 6 - 1961 -

- DESBORDES J. -
Sur quelques aspects nouveaux du bacille de Koch et leurs répercussions en clinique.
Acta phtisiologica - Décembre 1957 -

- EVANS - STOREY - WITTSTARD -
The determination of isoniazid inactivator phénotype.
Am. Rev. resp. dis. - 82 - 6 - 1960 -

FELDMAN - KARLSON - HINSHAW -
Para-amino-salicylic acid in experimental tuberculosis in guinea pigs.
Proc. Staff Meeting Mayo Clinic - 22-473 - Octobre 1947 -

- GADRAT - DELAUDE A. -
Le choix des antibiotiques dans le traitement de la tuberculose.
Thérapie XV - 1960 -

- GAY M.G. -
Contribution à l'étude des bacilles tuberculeux résistants à certains agents thérapeutiques.
Thèse Toulouse 1951 -

- GERBEAUX - NOUFFLARD -
Primo-infection tuberculeuse de l'enfant à bacilles résistants au cours des années 1957 - 1960 -
Rev. Tub. n° 4 - 1962 -

- GERNEZ-RIEUX - TACQUET - VOISIN - FABRE -
Virulence pour le cobaye, la souris, le hamster, des bacilles résistants à l'I.N.H.
Rev. Tub. n° 1 - 2 - 1955 -

- GERNEZ-RIEUX -
Diverses espèces du genre mycobactérium.
Cours de microbiologie 1961 - 1962 - Institut Pasteur Paris -

- GERNEZ-RIEUX - TACQUET - TISON -
Caractères biologiques des mycobactéries résistantes aux substances antibacillaires responsables de manifestations précoces de la tuberculose et de tuberculoses aiguës.
Rev. Prat. - 11.7.1963 -

- HENNEBERT -
Test de sensibilité des bacilles de Koch aux antibiotiques, et contamination.
Acta. Tuberc. Belgica - 49 - 1958 -

- HOBBY G.L. -
Primary drug resistance in tuberculosis.
Am. Rev. Tub. - 86 n° 6 - 1962 & 87 n° 1 - 1963 -

- IWASAKI -
Epidémiologie de la résistance primitive aux médicaments.
XVIème Congrès Int. de la Tub.- Toronto - Septembre 1961 -

- JANCIK -
Etude comparative des résultats obtenus par les associations chimio-thérapiques majeures chez les malades à bacilles de résistance basse, et chez les malades à bacilles de résistance élétée à la même drogue.
Bull. Un. Int. contre la Tub. - Mai 1963 -

- JENSEN -
Biological studies on streptomycin therapy.
Acta. Tub. scand. - 31-42 - 1949 -

- KAPLAN - GRUMBACH - DOBROLOWSKI -
Contagiosité des tuberculeux pulmonaires adultes traités par l'I.N.H.
Presse médicale - 68 - 33 - 1960 -

- KARLSON - DELAUDE - NEEDHAM -
L'emploi de la gélose au jaune d'oeuf pour la mise en évidence des bacilles tuberculeux résistant à la streptomycine et à l'acide para-amino-salicylique.
Ann. de l'Institut Pasteur - Janvier 1950 -

- KARLSON - DELAUDE - FELDMAN & CARR -
The effect of para-amino-salicylic acid on tuberculosis in guinea pigs infected with tubercle bacilli resistant in vitro to P.A.S.
Proc. of the Staff Meetings of the Mayo Clinic - 24-544 - Octobre 1949 -

- KARLSON - DELAUDE - CARR - PFUETZE - FELDMAN -
The occurence of tubercle bacilli resistant to P.A.S.
Diseases of the chest - 16-667 - 1949. -

- KEULIAN J. -
Etude de la sensibilité aux antituberculeux majeurs des bacilles tuberculeux.
Thèse Paris - 27 Juin 1962 -

- KREIS - LE JOUBIOUX -
Rapport entre l'activité catalasique, la résistance à l'I.N.H. et le pouvoir pathogène des souches isoniazido-résistantes.
Ann. Institut Pasteur Paris - 97 - 1 - 1959 -

- KREIS -
Modifications enzymatiques des bacilles isoniazido résistants.
Ann. Institut Pasteur Paris - 97 - 1 - 1959 -

- KREIS -
Résistance primitive en tuberculose.
Poumon et coeur - 18 - 1962 -

- KREIS - HAZEMANN -
Les tuberculoses pulmonaires tertiaires d'emblée cliniquement rebelles aux antibiotiques.
Poumon et coeur - 18 - 1962 -

- KREIS -
Etude comparative des résultats obtenus par les associations majeures chez les malades à bacilles pleinement sensibles, et des résultats obtenus chez les malades résistants à une drogue.
Bull. Un. Int. contre la Tub. - Mai 1963 -

- LANYI -
XVIème Congrès Int. de la Tuberculose - Toronto - Septembre 1961 -
Excerpta Médica n° 44 - 1962 - Vol. 1 -

- LEPEUPLE - THIBIER - VIVIEN -
Un cas de transmission de bacilles de Koch d'un sujet tuberculeux à un sujet guéri de tuberculose pulmonaire.
Rev. Tub. n° 12 - 1960 -

- MACKANESS -
Une étude expérimentale de l'action sur le bacille de Koch des médications antibacillaires associées.
In. rapport de E. BERNARD - KREIS - RIST - au XVIème Congrès National de la Tub. - Toulouse - Avril 1963 -

- MACKANESS -
The action of izoniazid on intracellular tubercle.
In. rapport ci-dessus.

- MARJORIE (Pyle) -
Relative numbers of resistant tubercle bacilli in sputa of patients before and during treatment with streptomycin.
Proc. of the Staff Meeting Mayo Clinic - 22-465 - Octobre 1947 -

- MARTIN-LALANDE & Mme. KIN LO -
Confrontation bactério-clinique : valeur pronostique des raréfactions et négativations bacillaires sous antibiotique.
Rev. Tub. n° 1 - 1959 -

- MATTEI - LAVAL & coll. -
Résistance du bacille de Koch aux antibiotiques.
Rev. Tub. n° 10 - 11 - 1959 -

- MEYER - MAGLOIRE -
Résistance d'emblée du bacille tuberculeux aux médicaments.
XVIème Congrès de la Tub. - Toronto - Septembre 1961 -

- MIDLEBROOK G. -
Problèmes diagnostiques et biologiques concernant les bacilles isoniazido résistants.
Bull. Un. Int. contre la Tub. - 26 - 3-4 - 1956 -

- MITCHISON D.A. -
Congrès Int. de la Tuberculose - Toronto -
Excerpta médica n° 44 - 1962 -

- MAGNIN F. -
Facteurs locaux intervenant dans les tuberculoses rebelles aux antibiotiques.
Poumon et coeur n° 18 - 1962 -

- MEISSNER G. -
XVIème Congrès Int. de la Tub. - Toronto - Septembre 1961 -
Excerpta médica n° 44 - 1962 -

- MOREL - GADRAT - DELAUDE -
Incidence des renseignements bactériologiques sur la conduite pratique des traitements antibiotiques de la tuberculose.
Sem. Hôpitaux Paris - 37 - 40-41 - 1961 -

- MOREL L. - DELAUDE A. - GIRARD M. - DIRAT J. -
Incidences des résultats bactériologiques actuels sur la conduite des traitements antibiotiques de la tuberculose.
Communication de la réunion de Pneumo-Phtisiologie du Sud-Ouest 23 Mai 1959 -

- MOREL L. -
Corrélation entre les résultats obtenus en clinique et les renseignements fournis par l'étude de la sensibilité des souches de bacilles tuberculeux aux antibiotiques.
Communication à la réunion de Pneumo-Phtisiologie du Sud-Ouest 30 Janvier 1960 -

- MURDOCH -
Tuberculoses pulmonaires à bacilles résistants à la streptomycine et à l'I.N.H.
The Lancet 269 - 1955 -

- MORAND P. -
Antibiose.
Acta phtisiologica - Octobre 1961 -

- NOUFFLARD - GERBEAUX -
Observations relatives aux contaminations humaines par bacilles tuberculeux résistants à l'I.N.H.
Bulletin et mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris- 21 - 22 - 23 - 1956 -

- OUDET - ROEGEL & coll. -
Résistance d'emblée et résistance secondaire aux médicaments tuberculo-statiques.
Rev. Tub. n° 2-3 - 1963 -

- RIST - KREIS -
Problèmes diagnostiques et biologiques concernant les bacilles isoniazido résistants.
Bull. Un. Int. contre la Tub. - 26 - 3-4 - 1956 -

- RIST & CROFTON -
Résistance des bacilles tuberculeux aux médicaments.
Enquête internationale.

- ROCHIER - VIALLIER -
Fréquence et évolution des tuberculoses à bacilles initialement résistants.
Rev. Tub. - 25 - 1961 -

- ROEGEL -
Bilan de la sensibilité des bacilles de Koch aux tuberculostatiques.
Strasbourg médical n° 13 - 1962 -

- STEPHANOPOULOS - PAPAGIANOTOU -
Etude de la détermination de la sensibilité du bacille de Koch aux antibiotiques.
Rev. Tub. - 21 - 1957 -

- THIBIER - CANETTI - LEPEUPLE - GROSSET - VIVIEN -
Tuberculoses pulmonaires à bacilles résistants chez les malades non encore traités.
Rev. Tub. - 7 - 8 - 1960 -

- THIBIER - LEPEUPLE - VIVIEN - GROSSET -
Résultats de la chimiothérapie chez 221 malades atteints de tuberculoses pulmonaires à bacilles initialement sensibles aux antibiotiques majeurs.
Rev. Tub. n° 5-6 - 1963 -

- THIBIER - LEPEUPLE -
Un danger croissant en tuberculose : les contaminations par bacilles résistants.
Evolution médicale n° 3 - 1962 -

- TSUKAMURA & YAMAMOTO -
Am. Rev. resp. dis. 85 - 1962 -

- TSUKAMURA & coll. -
In. Bull. Institut Pasteur Paris (mycobactéries 1961) -

- TUCKER -
Etude comparative des résultats obtenus avec trois médicaments associés et avec deux médicaments associés.
Bull. Un. Int. contre la Tub. - Mai 1963 -

- VIALLIER -
Les tuberculoses à bacilles résistants aux antibiotiques.
Poumon et coeur - 3 - 1958 -

- VIALLIER -
Valeur de la présence de mycobactéries atypiques dans l'expectoration.
Poumon et coeur n° 6 - 1962 -

- VIALLIER - OLLAGNIER - PERRIN -
Evolution clinique des tuberculoses pulmonaires à bacilles isoniazido résistants.
Rev. Tub. n° 2 - 1959 -

- WEIL - ACCARD & coll. -
Résistances multiples polyrésistances, synergie des antibiotiques dans la tuberculose.

- YOUMANS & KARLSON -
Streptomycin sensitivity of Tubercle bacilli.
Amer. Revue of Tuberculosis - Juin 1947 -

- ZORINI -
Sur les expériences faites en Italie avec l'I.N.H.
Bull. Un. Int. contre la Tub. - 2-3 - 1963.

- GERSZTEN - EURIQUE - BRUMER - DL ALLISON - J.M - and HENCH ME -
Increased resistance of mycobacterium tuberculosis to Drug Therapy.
J.A.M.A. 185.6.10 July 6 1963 -

- EARL S HERSHFIELD - A.G. KARLSON and D.T. CARR -
Incidence of primary Drug-Resistance of tubercle bacilli from patients at the Mayo Clinic.
Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic, vol. 38 - N° 22-23 Octobre 1963.